





**MANUFACTURING METHOD FOR MEASURING APPARATUS AND MEASURING APPARATUS MANUFACTURED BY THE MANUFACTURING METHOD**

**Patent number:** JP10185864  
**Publication date:** 1998-07-14  
**Inventor:** SIEBEN ULRICH; WOLF BERNHARD; HABERLAND  
HELLMUT; CREMER CHRISTOPH DR  
**Applicant:** ITT IND GMBH DEUTSCHE  
**Classification:**  
- **International:** G01N27/414; G01N27/403; (IPC1-7): G01N27/414;  
G01N33/543  
- **European:** G01N27/414  
**Application number:** JP19970003629 19970113  
**Priority number(s):** DE19961001488 19960117

**Also published as:**

 EP0785424 (A1)  
 US6033916 (A1)  
 EP0785424 (B1)  
 DE19601488 (C1)

**Report a data error here**

**Abstract of JP10185864**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To increase the mechanical fixation of an organismic component to an active contact face at a sensor and to enhance the signal transfer characteristic and the measuring sensitivity, by structuring the active contact face at the sensor so as to agree nearly with the contour shape on the outer side of the organismic component. **SOLUTION:** A field-effect transistor 9, which reacts sensitively to the electric field of an FET sensor 5 comprises a silicon substrate 21, and heavily doped regions 22, 23, for a source and a drain, whose conductivity type is opposite to that of the substrate are diffused into the substrate. A cultivation liquid 10 as one drop exists on a silicon oxide layer 12 together with a cell 11 contained in it. The cell 11 is provided with many receptors 13 on its outer film, and messenger substrates 14 which correspond to the receptors 13 float in the cultivation liquid 10. Then, an active contact face 24 at the sensor 5 is structured so as to agree nearly with the contour shape on the outer side of each of organismic components.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

**Family list**

7 family members for:

**JP10185864**

Derived from 6 applications.

Back to JP10185864

- 1 **Measuring device manufacturing method for measuring or testing physiological parameter at biocomponent**  
Publication info: **DE19601488 C1** - 1997-05-28
- 2 **No English title available**  
Publication info: **DE59703324D D1** - 2001-05-17
- 3 **Method for making a measuring device and measuring device made by this method**  
Publication info: **EP0785424 A1** - 1997-07-23  
**EP0785424 B1** - 2001-04-11
- 4 **MANUFACTURING METHOD FOR MEASURING APPARATUS AND MEASURING APPARATUS MANUFACTURED BY THE MANUFACTURING METHOD**  
Publication info: **JP10185864 A** - 1998-07-14
- 5 **Measuring device and method for making same**  
Publication info: **US6033916 A** - 2000-03-07
- 6 **Measuring device and method for making same**  
Publication info: **US6210977 B1** - 2001-04-03

BEST AVAILABLE COPY

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(2)

特開平10-185864

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体成分に対して活性の接触面(24)を備えた測定構造体を有する少なくとも1個のセンサ(5)を備えた生体成分の生理学的パラメータを測定又は検査するための測定装置の製造方法において、センサ(5)の活性の接触面(24)がそれぞれの生体成分の外側の輪郭形状にはば一致するように構造化することを特徴とする測定装置の製造方法。

【請求項2】 センサ(5)の活性の接触面(24)上へクラスター(16)の形成のための材料粒子を撃ち付け、このクラスター被覆(15)を引き続き酸化し、温度処理する、請求項1記載の方法。

【請求項3】 センサ(5)の活性の接触面(24)上にクラスター(16)の形成のためのアルミニウムからなる材料粒子を撃ち付ける、請求項2記載の方法。

【請求項4】 センサ(5)の活性の接触面(24)上のクラスターが約5000個の原子から形成されている請求項2又は3記載の方法。

【請求項5】 約5000個の原子からなるクラスター(16)の形成のために材料粒子を約1 eV/原子の運動エネルギーで活性の接触面(24)上へ設置し、このクラスター被覆を引き続き酸化させ、温度処理する請求項2記載の方法。

【請求項6】 生体成分の形状が付与され、接触面被覆(15)を、複製技術、特にプラズマ衝撃技術又はエッチング技術を用いて生体成分の形状にはば一致する相補的な対応構造を設置する請求項1から5までのいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 生体成分の形状が印刷技術で付与される、請求項6記載の方法。

【請求項8】 間隙を備えた緻密でない構造を有する接触面被覆(15)の形成のために、クラスター(16)の形成のための材料粒子を約1 eV/原子よりも小さい運動エネルギーで、活性の接触面(24)上に撃ち付け、このクラスター被覆を引き続き酸化し、温度処理する、請求項1から7までのいずれか1項記載の方法。

【請求項9】 クラスター(16)が約12000個の原子から構成されている請求項8記載の方法。

【請求項10】 請求項1から9までのいずれか1項記載の方法を実施するために、センサ(5)は生体成分に対して活性の接触面(24)を備えた測定構造体を有し、評価装置と接続可能な測定出力を有する少なくとも1個のセンサ(5)を備えた生体成分の生理学的パラメータの測定又は検査のための測定装置において、センサ(5)の活性の接触面(24)は検査すべき生体成分にはば適合する表面トポグラフィーを有することを特徴とする生体成分の生理学的パラメータの測定又は検査のための測定装置。

【請求項11】 センサ接触面(24)もしくは接触面被覆(15)の表面トポグラフィーが、主として、それ

2

ぞれの生体成分の相補的な対応構造を有する、請求項10記載の測定装置。

【請求項12】 接触面被覆(15)が、生体成分又はその部分をはめ込むために、ほぼ接触面(24)にまで延びるか又は接触面まで延びる間隙(17)を有する、請求項10又は11記載の測定装置。

【請求項13】 センサが、酸化アルミニウム、窒化ケイ素又は同等の構造化材料からなる接触面(24)の被覆(15)を備えた電界効果トランジスタ(9)を有する、請求項10から12までのいずれか1項記載の測定装置。

【請求項14】 センサ(5)の接触面(24)もしくはその被覆(15)がナノメータ範囲の粗面性を有している、請求項10から13までのいずれか1項記載の測定装置。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生体成分に対して活性の接触面を備えた測定構造体を有する少なくとも1個のセンサを有する生体成分の生理学的パラメータの測定又は検査のための測定装置の製造方法に関する。さらに、本発明の前記方法により製造された測定装置にも関する。

【0002】

【従来の技術】特に多種多様な細胞のマイクロシステム(zellulaere Mikrosysteme)は次第に重要になってきている。生物学的マイクロシステムと物理学的トランスデューサーとの組合せは、生物学的システムの一次信号応答を、問題なく記録及び加工することができる電氣的信号に変換することができる。

【0003】全てのセンサは、生きた細胞又はその成分(レセプター、ガンマーグロブリン)によってシステムの一次的センサー機能が担われ、そのアウトプット信号は多様な物理的トランスデューサーを用いて受け取られることは共通している。

【0004】センサの開発及び確認試験の際に、全ての細胞タイプもしくは生体成分が、トランスデューサー表面と同じように良好な接触を作り出せないことが示されている。確かに、多くの場合、培養条件の選択によりパッチ方法に対して良好な付着を達成することに成功しているが、流動注入装置(Fliessinjektionseinsetze)のための条件は全ての細胞又は同等のものにとって保証することはできない。特に、根元的に腫瘍細胞から由来しない動物細胞系統のような細胞はこの場合、問題が多い。

【0005】さらに、FETベースの免疫センサの場合に、より良好な信号応答を得るために、使用した抗体の最適な固定化が反応性のエピトープの位置合わせを必要とするという問題が生じる。

【0006】FETベースのバイオセンサは米国特許

(US) 第4777019号明細書から公知である。  
【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、センサの活性の接触面上への生体成分（細胞、レセプター、ガンマグロブリン）の機械的な定着を高め、さらに信号転送特性及び測定感度を改善することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】前記の課題は、本発明により、センサの活性の接触面をそれぞれの生体成分の外側の輪郭形状にほぼ一致するように構造化することにより解決される。活性の接触面のこの構造化により、それ自体ナノメートル範囲内の構造化効果を有するトポグラフィ（Topographie）を示す生体成分（細胞、生体分子、細胞部分等）を本質的により安定に接触面上に定着させ、その結果、特に良好な長時間安定性が得られ、かつ生きた細胞又は同等のものを有するセンサは長時間にわたり運転可能に保持することができる。

【0009】生体成分の形状を付与される場合、及び接触面被覆に複製技術、特にプラズマ衝撃技術又はエッチング技術を用いて生体成分の形状にほぼ一致する、相補的な対応構造を備えさせる場合が特に有利である。この場合、生体成分の形状は印刷技術（Abdrucktechnik）で付与することが有利である。

【0010】従って、堆積させるための生物系又は生体成分のトポグラフィに表面構造もしくは輪郭を直接的に適合させることが行われ、それにより特に良好な定着を保證する。生体成分のトポグラフィを活性の接触面上に転写することは、公知の複製技術で行うことができる。

【0011】この方法の実施態様は、間隙を有する緻密でない構造を備えた接触面被覆の形成のために、クラスターの形成のための材料粒子を、約1 eV/原子よりも小さい運動エネルギーで活性の接触面上へ撃ち付けることが考慮される。

【0012】この場合、クラスターは有利に約12000個の原子から形成される。それにより、定着層がセンサの接触面上に構築され、この層は比較的緻密でなく多孔性の構造を有する。その際、間隙もしくは穴が形成され、この間隙もしくは穴の中に例えば免疫レセプターを定着させることができる。このかみ合いによりこの生体成分は著しく良好に定着され、それによりセンサは著しく良好な長時間安定性を有する。同時に、生体成分とセンサ接触面との間の間隙を最小に低減し、従ってセンサに影響を及ぼす電荷移送現象（Ladungstransfer-Vorgang）がセンサーのより近くで進行するために、本質的により大きな測定感度も達成することができる。

【0013】本発明による方法により製造された測定装置は、センサの活性の接触面が、検査すべき生体成分の形状にほぼ適合する表面トポグラフィを有することを特徴とする。センサ接触面の表面トポグラフィが主に

それぞれの生体成分の相補的な対応構造を有する場合が特に有利である。

【0014】それにより既にセンサ製造方法に関して記載された利点が生じる。

【0015】このセンサが酸化アルミニウム、窒化ケイ素又は同様の構造化材料からなる電界効果トランジスタを有する場合が有利である。

【0016】著しく平坦な酸化ケイ素からなる接触面に対して、酸化アルミニウム又は窒化ケイ素は、生体成分の構造に適合した粗面化された表面を創り出すことが可能であるという利点を有する。

【0017】酸化アルミニウムは高いpH感度を示し及び生理的信号に対して高い感度を示し、細胞又はその同等の生体成分の電界効果トランジスタへの電気的カブリングは改善され、それによりアウトプット信号が高められる。

【0018】窒化ケイ素は高い電圧感度を示す。

【0019】

【実施例】本発明の他の実施態様は他の従属形式請求項に記載されている。次に本発明を図面によりその詳細をさらに詳説する。

【0020】図1は、多様なセンサを有する生物医学的センサシステムの略図を表す。

【0021】図2は、FETセンサの略図を表す。

【0022】図3は、被覆及び設置された免疫レセプターを有するFETセンサの略図を表す。

【0023】図1に示された生物医学的センサシステム1は、検査すべき細胞の収容のための小型化された室2を有し、この機能は、多数の散在するセンサにより問い合わされる。このセンサはセンサ起動部及び信号前処理装置3と接続されており、この信号前処理装置は、測定データ収集及び評価のため並びに測定経過制御及び温度調節のためのコンピュータ4と接続されている。

【0024】図示された実施例において、電界効果トランジスタ構造体を有するセンサ5の他に、光学センサ5a、酸素センサ5b、温度センサ5c並びに細胞電位測定のためのセンサ5dを用いて、インピーダンス測定のための交互に配置した構造体5e及びさらに外部のセンサ5fが用いられる。センサシステム1の観察領域6において、なお1つの顕微鏡7が示されている。8により媒体、試験物質、ポンプ等のための機能ブロックが示されている。この機能ブロック並びにセンサもセンサ起動部及び信号前処理装置3と接続している。これらのマイクロセンサは多様な形状を有しているが、生きた細胞がそのすぐ周囲に存在するか、又はこの細胞がマイクロセンサの統合された構成部分であるように常に構成される。

【0025】図2は1個のFET-センサ5が示されており、これは電場に関して著しく敏感に反応する電界効果トランジスタ9を有している。この電界効果トランジ

スタ9は1つのケイ素基板21を有しており、その中へ基板とは反対の伝導タイプを有するドレイン及びソースのための高度にドーピングされた区域22、23が拡散されている。その上方に誘電体として酸化ケイ素層12が存在し、これは外側で活性のセンサ接触層を形成し、その層を介してFETが制御可能である。

【0026】酸化ケイ素からなる層12上には1滴の培養液10がその中に含まれる細胞11と共に存在する。各細胞11はその外皮上に多数のレセプター13を有している。培養液10中にはレセプターに対応するメッセンジャー物質14が浮遊しており、このメッセンジャー物質はそれぞれの対応するレセプターで細胞に定着することができる。この定着は、分子的結合を変化させ、電気的荷電をシフトさせることになる。それにより引き起こされる電気的パラメータの変化が、電界効果トランジスタ9により感知され、電気的信号の形に変換される。それにより、生物学的信号伝達から電気的信号伝達になる。この電気的信号伝達は、次いで問題なく増幅され、電気的に読み取られ、診断の目的でさらに加工することができる。

【0027】酸化ケイ素層12がセンサ5の活性の接触面24として僅かに構造化されているにすぎないため、全ての細胞は長時間にわたりこの酸化ケイ素層上に付着しない。従って、FET-センサの活性の接触面24は構造化され、それにより細胞の外側の構造に適合するように設計されている。この細胞自体はもちろん比較的著しく構造化されており、多くのくぼみ及び突起を有している。活性の接触面24の外側の構造の明確化のために、これを図3において著しく拡大して示し、ここではセンサ5の活性の接触面の被覆15が確認できる。この被覆は堆積された酸化アルミニウム-クラスター16からなり、このクラスターは丸い円により示されている。このようなクラスターは真空中での強力な放射により製造することができる。このクラスターを表面に撃ち付ける場合、放射のエネルギーに応じてこの表面の多様な構造が生じる。小さなエネルギー（原子あたり0.1eV）の場合には、中空空間を有する粗面の、多孔性の層が生じる。粗面性及び表面構造はクラスターの運動エネルギーにより変えることができる。約10eV/原子からは著しく平滑な層が達成される。ほぼ1eV/原子ではナノメータ範囲の適当な粗面性が生じる。

【0028】このクラスターは複合体を形成し、この構造は特にクラスターが電界効果トランジスタ9の誘電性層12上へ適用されるエネルギーに依存している。既に前記したように、撃ち付けられるクラスターの運動エネルギーが約1eV/原子である場合に細胞の定着のために適した粗面性が生じることが試験により示されている。この場合約5000個の原子がそれぞれ1つのクラスターにまとまっており、その際、各クラスターはほぼ10ナノメータの直径を有する。

【0029】しかしながら、クラスターあたり約12000個の原子を有しかつ比較的僅かな運動エネルギーを有する比較的大きなアルミニウムクラスターをFET層12にドーピングすることも可能である。

【0030】撃ち付けられたクラスター16は次いで酸化され温度処理され、多孔性である硬質の酸化アルミニウム層にされる。この酸化アルミニウム層は多様な技術（プラズマ衝撃技術（Plasmabeschusstechnik）、エッチング技術）を用いて亀裂及び間隙17を生じるように加工することができる。

【0031】こうして製造された約10nmの直径を有することができる穴中へ特に良好に例えば免疫レセプター18（ガンマグロブリン、Y型の生体分子）が、図3に示されているように直接定着される。細胞の中間機能自体が排除されているので、FETに影響を及ぼす電荷移送現象がFET上ではるかに近くで進行するため、本質的により高い電気的信号が期待される。それにより、測定感度は相応して改善されている。構造化材料として、酸化アルミニウムの他に、特に窒化ケイ素も使用することができる。各々使用される構造化材料は、各々の測定方法に対して関連した要求に依存する。高められた電圧感度が必要とされる場合に窒化ケイ素が使用され、pH-感度に関して必要性が高い場合には酸化アルミニウムが使用される。

【0032】免疫レセプター18はY型の生体分子（Biomoleküle）により形成され、通常は細胞壁中にはめ込まれる保持領域19により多孔性のセラミック構造体中へ直接はまり込んでおり、それにより、この免疫レセプターは良好に定着されており、このセンサは全体で著しく良好な長時間安定性を有する。免疫レセプター18の感覚的に敏感な両方の末端20は被覆15から外側に突き出している。

【0033】被覆15中での免疫レセプター18の定着は、引き続き洗浄工程を伴う沈降法（Sedimentationsverfahren）により行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】多様なセンサを有する生物医学的センサシステムの略図

【図2】FETセンサの略図

【図3】被覆及び設置された免疫レセプターを有するFETセンサの略図

【符号の説明】

1 生物医学的センサシステム、2 室、3 信号前処理装置、4 コンピュータ、5 センサ、6 観察領域、7 顕微鏡、8 機能ブロック、9 電界効果トランジスタ、10 培養液、11 細胞、12 酸化ケイ素層、13 レセプター、14 メッセンジャー物質、15 接触面被覆、16 クラスター、17 間隙、18 免疫レセプター、19 保持領域、20 末端、21 ケイ素基

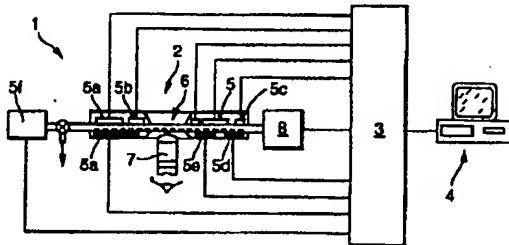
(5)

特開平10-185864

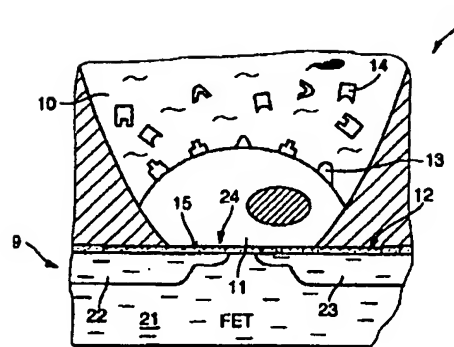
8

7  
板、 22、23 区域、 24 活性の接触面

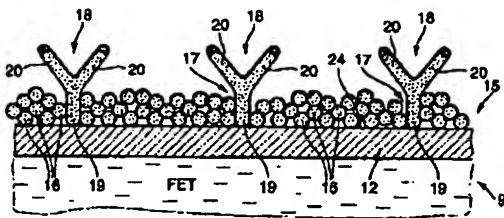
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 ウルリッヒ ズィーベン  
ドイツ連邦共和国 ロイテ クローネンガ  
ッセ 7

(72)発明者 ベルンハルト ヴォルフ  
ドイツ連邦共和国 シュテーゲン アンド  
レアスシュトラッセ 12

(72)発明者 ヘルムート ハーバーラント  
ドイツ連邦共和国 ベッツィンゲン ライ  
レンヴェーク 17アー

(72)発明者 クリストフ クレーマー  
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク モン  
パッハブラッツ 23

BEST AVAILABLE COPY